УДК 602.1:519.85:53.082.9:616-07

В.П. Марценюк[1], А.С. Сверстюк[2]
[1]Університет в Бєльсько-Бялій, Польща
вул. Вілова, 2, м. Бельсько-Бяла, 43309
[2] Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна
вул. Руська, 12, м. Тернопіль, 46001

МОДЕЛЬ ІМУНОСЕНСОРА НА ОСНОВІ РЕШІТЧАСТИХ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИХ РІВНЯНЬ ІЗ ЗАПІЗНЕННЯМ

V.P. Martsenyuk[1], A.S. Sverstiuk[2]
[1] University of Bielsko-Biala, Poland
2, Willowa st., Bielsko-Biala, 43309
[2] Ternopil state medical university, Ukraine
12, Ruska st., Ternopil, 46001

MODEL OF THE IMMUNOSENSOR ON THE BASIS OF LATTICE DIFFERENTIAL EQUATIONS WITH DELAY

У роботі запропоновано модель імуносенсора, яка грунтується на системі решітчатих диференціальних рівнянь із запізненням. Побудова моделі грунтується на ряді біологічних припущень щодо взаємодії колоній антигенів та антитіл, а також дифузії антигенів. Для опису дискретних у просторі колоній, локалізованих у відповідних пікселях, використовується апарат решітчатих диференціальних рівнянь

Ключові слова: біосенсор, імуносенсор, решітчасті диференціальні рівняння, диференціальні рівняння із запізненням

In the work the model of immunosensor is proposed, which is based on the system of lattice differential equations with delay. The construction of the model is based on a number of biological assumptions about the interaction of colonies of antigens and antibodies, as well as the diffusion of antigens. For the description of discrete spaces in the space of the colonies, localized in the corresponding pixels, the apparatus of lattice differential equations is used.

Keywords: biosensor, immunosensor, lattice differential equations, differential equations with delay

Вступ

Розвиток науки і техніки потребує появи нових методів детекції. Тому в науці та промисловості зростає інтерес до біосенсорів. Біосенсори є альтернативою до загальновикористовуваних методів вимірювання, які характеризуються поганою вибірковістю, високою вартістю, поганою стійкістю, низьким відгуком і переважно можуть використовуватися лише високодосвідченим персоналом. Біосенсори – це нова генерація сенсорів, яка використовує у своїй конструкції біологічні матеріали, які надають високу вибірковість, селективність, точність, дають змогу здійснювати швидкі і прості вимірювання [1]. Біосенсори характеризуються високою ефективністю і широко використовуються у харчовій промисловості [2], при захисті навколишнього середовища [3], в оборонній промисловості [4], але найчастіше використовуються у медицині [5], як інструмент для постановки діагнозів. У цілому сімейство біосенсорів ділиться на дві частини. Перша пов’язана з рівнем рецептора до біологічного матеріалу, який використовується в його будові. Рецепторами можуть бути ензим, протеїн, порферін, антиген або антитіло. Друга частина біосенсорів обмежена до шару провідника, де біологічний ефект перетворюється на вимірювальний сигнал, який може бути електрохімічний, імпедансний, амперометричний, оптичний та ін.

Постановка проблеми

Математична модель імуносенсора повинна враховувати просторово-часові властивості пристрою, в якому використовується детектор. Відносно просторової організації досліджувана модель повинна ґрунтуватися на певній дискретній структурі, яка буде враховувати взаємодію пікселів імуносенсора. З точки зору часових змін, модель повинна описувати процеси, відомі як популяційна динаміка. Саме тому проблему становить розробка математичної моделі імуносенсора, яка б враховувала цілий ряд біологічних припущень щодо основних компонент пристрою – колоній антигенів і антитіл, локалізованих у пікселях, дифузії колонії антигенів між пікселями та ін.

Аналіз останніх досліджень і публікацій

Останнім часом велика увага дослідників приділяється питанням розробки та використання сенсорів і біосенсорів [1-7]. У роботі [5] наведено ґрунтовний огляд теоретичних основ проектування біосенсорів. Прикладні аспекти використання імуносенсорів обговорюються в [6].

Важливе значення у функціонуванні біосенсорів має фізичне явище флуорисценції, про що йде мова в [3, 4, 7]. У [10] сформульовано основні задачі, пов'язані з дослідженням стійкості в біосенсорах. У роботах [1, 8, 9] йдеться про проектування сенсорів, в основу роботи яких покладено перебіг хімічних реакцій. У роботі [9] для такого роду сенсорів було запропоновано математичне моделювання в класі решітчастих диференціальних рівнянь. У даній роботі такий підхід буде використано для імуносенсорів.

У роботі [11] викладено основні результати щодо використань рівнянь популяційної динаміки. У роботі [8] розроблена і досліджується спрощена модель імунної системи за допомогою диференціальних рівнянь із запізненням, що буде використано в даній роботі.

Мета дослідження

Запропонувати модель імуносенсора, яка грунтується на системі решітчатих диференціальних рівнянь із запізненням.

1. Структура імуносенсорів та їх характеристики

Серед великого сімейства біосенсорів імуносенсори є типовими сенсорами, що містять шар рецептора, який чутливий і селективний, включаючи імобілізований біологічний елемент, наприклад, антитіло, антиген або хаптен, які є імунологічними рецепторами для молекул, які досліджуються. В імунсорі (імуносенсорі) відбувається реакція, яка грунтується на взаємодії між антитілом і антигеном або маленькими молекулами (хаптенами). Антитіла часто називаються імуноглобулінами, тому що вони є протеїнами, які пов'язані з імунною системою.

Імуноглобуліни використовуються імунною системою для ідентифікації та нейтралізації чужорідних об'єктів. Вони використовують властивості зв'язування антигенів. Антигени і антитіла можуть використовуватися в шарі рецептора в біосенсорах. Зменшення властивостей, які пов'язані з антитілами під час процесу імубілізації антигену, використовуються в конструкції шару рецептора, де антитіла відіграють функцію аналітів (молекул предметного детектування) [6].

Молекули, які пов'язані з детекцією, забезпечують зв'язування антитіл з антигенами, утворюючи складні конструкції. При цьому між антигенами і антитілами утворюються дуже сильні зв'язки з константою зв'язування $Ka = 10^{-12} - 10^{-14}$ [7].

2. Решітчасті диференціальні рівняння

Решітчасті диференціальні рівняння ефективно використовуються в багатьох прикладних науках, таких як хімічні реакції, обробка зображень, матеріалознавство і біологія [12].

У моделях решітчастих диференціальних рівнянь просторова структура має дискретний характер. Решітчаста динаміка широко використана в задачах [12, 13], оскільки середовища, в яких популяційні види живуть, можуть бути дискретними, а не неперервними.

3. Решітчаста модель взаємодії антиген-антитіло для двовимірного масиву біопікселів

Нехай $V_{i,j}(t)$ – концентрація антигенів, $F_{i,j}(t)$ – концентрація антитіл у біопікселі (i, j), $i, j = \overline{1, N}$.

Модель ґрунтується на таких біологічних припущеннях для довільного біопікселя (i, j).

1. Маємо деяку константу народжуваності, $\beta > 0$ для популяції антигенів.

2. Антигени нейтралізуються антитілами з деякою ймовірнісною швидкістю $\gamma > 0$.

3. Популяція антигенів прагне до деякої межі насичення зі швидкістю $\delta_{\upsilon} > 0$.

4. Ми маємо деяку дифузію антигенів з чотирьох сусідніх пікселів $(i-1, j)$, $(i+1, j)$, $(i, j-1)$, $(i, j+1)$, (рис. 1) зі швидкістю дифузії $D\Delta^{-2}$, де $D > 0$ і $\Delta > 0$ є відстань між пікселями.

5. Ми маємо деяку сталу смертності антитіл $\mu_f > 0$.

6. У результаті імунної відповіді ми збільшуємо щільність антитіл з імовірнісною швидкістю $\eta\gamma$.

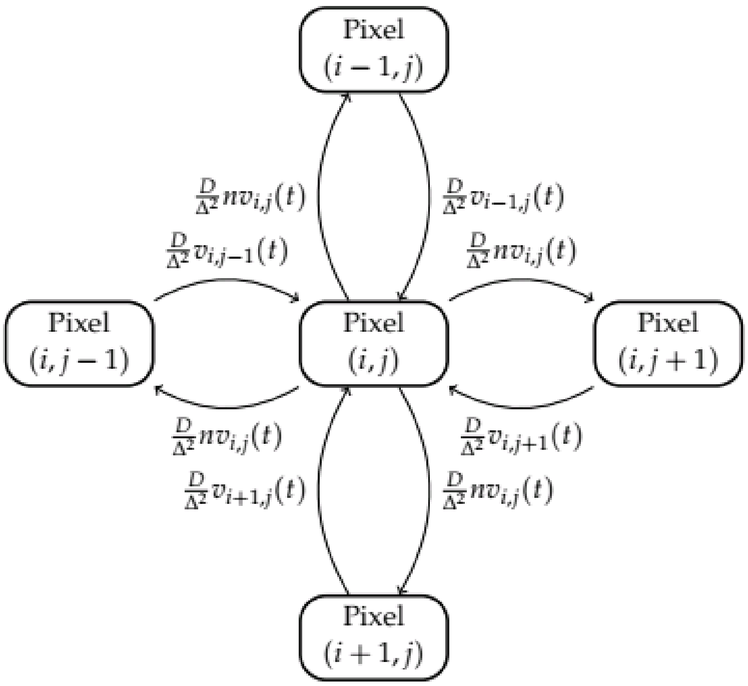


Рис. 2.1. Лінійна решітка, яка пов'язує чотири сусідні пікселі в моделі ($n > 0$ – стала дисбалансу)

7. Популяція антитіл прагне до деякого рівня насичення зі швидкістю $\delta_f > 0$.

8. Імунна відповідь з’являється з деякою сталою затримкою в часі $\tau > 0$.

На основі цього ми розглядаємо дуже просту конструкцію моделі антиген-антитіло із запізненням для двовимірного масиву біопікселів, яка ґрунтується на добре відомій моделі Марчука [8], [14-15] і використовує просторовий оператор $\hat{S}$, запропонований у [9]:

$$\begin{aligned} \frac{dV_{i,j}(t)}{dt} &= (\beta - \gamma F_{i,j}(t-\tau)) - \delta_\upsilon V_{i,j}(t-\tau)V_{i,j}(t) + \hat{S}\{V_{i,j}\} \\ \frac{dF_{i,j}(t)}{dt} &= (-\mu_f + \eta\gamma V_{i,j}(t-\tau) - \delta_f F_{i,j}(t)F_{i,j}(t))F_{i,j}(t) \end{aligned} \tag{2.1}$$

Модель (2.1) задана початковими функціями (2.2):

$$\begin{aligned} &V_{i,j}(t) = V^0_{i,j}(t) \ge 0, \quad F_{i,j}(t) = F^0_{i,j}(t) \ge 0, \quad t \in [-\tau, 0), \\ &V_{i,j}(0), \quad F_{i,j}(0) > 0. \end{aligned} \tag{2.2}$$

Для квадратного масиву $N \times N$ ми використовуємо таку дискретну дифузію для просторового оператора [9].

$$\hat{S}\{V_{i,j}\} = \begin{cases} D\Delta^{-2}\left[V_{1,2} + V_{2,1} + V_{i,j-1} - 2nV_{1,1}\right] & i, j = 1 \\ D\Delta^{-2}\left[V_{2,j} + V_{1,j-1} + V_{1,j+1} + V_{i,j+1} - 3nV_{i,j}\right] & i = 1, j \in \overline{2, N-1} \\ D\Delta^{-2}\left[V_{1,N-1} + V_{2,N} - 2nV_{1,N}\right] & i, j \in \overline{2, N-1} \\ D\Delta^{-2}\left[V_{i-1,N} + V_{i+1,N} + V_{i,N-1} - 3nV_{i,N}\right] & i \in \overline{2, N-1}, j = N \\ D\Delta^{-2}\left[V_{N-1,N} + V_{N,N-1} - 2nV_{N,N}\right] & i = N, j = N \\ D\Delta^{-2}\left[V_{N-1,j} + V_{N,j-1} + V_{N,j+1} + V_{i,j+1} - 3nV_{N,j}\right] & i = N, j \in \overline{2, N-1} \\ D\Delta^{-2}\left[V_{N-1,1} + V_{N,2} - 2nV_{N,1}\right] & i = N, j = 1 \\ D\Delta^{-2}\left[V_{i-1,1} + V_{i+1,1} + V_{i,2} - 3nV_{i,1}\right] & i \in \overline{2, N-1}, \quad j = 1 \\ D\Delta^{-2}\left[V_{i-1,j} + V_{i+1,j} + V_{i,j-1} + V_{i,j+1} - 4nV_{i,j}\right] & i, j \in \overline{2, N-1} \end{cases} \tag{2.3}$$

Кожна колонія піддається впливу антигенів, вироблених у чотирьох сусідніх колоніях – дві колонії по кожному напрямку, розділені рівними відстанями Δ.

Ми використовуємо граничну умову $V_{i,j} = 0$ для ребер масиву $i, j = 0, N+1$.

У подальшому використаємо таке позначення для сталої

$$k(i,j) = \begin{cases} 2 & i,j = 1 \quad i = 1, j = N \quad i = N, j = N \quad i = N, j = 1 \\ 3 & i = 1, j \in \overline{2, N-1} \quad i \in \overline{2, N-1}, j = N \quad i = N, j \in \overline{2, N-1} \\ & i \in \overline{2, N-1}, j = 1 \\ 4 & i, j \in \overline{2, N-1} \end{cases} \tag{2.4}$$

Формула (2.4) буде використовуватися в перетвореннях із просторовим оператором (2.3).

За допомогою чисельного моделювання можна побачити, що якісна поведінка системи визначається головним чином часом імунної відповіді τ (або часом запізнення), швидкістю дифузії $D\Delta^{-2}$ і сталою n.

Висновки та перспективи подальших досліджень

У роботі запропоновано модель імуносенсора, яка ґрунтується на системі решітчатих диференціальних рівнянь із запізненням. Побудова моделі ґрунтувалася на ряді біологічних припущень щодо взаємодії колоній антигенів та антитіл, а також дифузії антигенів. Для опису дискретних у просторі колоній, локалізованих у відповідних пікселях, використано апарат решітчатих диференціальних рівнянь.

У подальших дослідженнях необхідно провести дослідження стійкості в моделі імуносенсора на основі решітчастих диференціальних рівнянь із запізненнням.

References

1. Mosinska L., Fabisiak K., Paprocki K., Kowalska M., Popielarski P., Szybowicz M., Stasiak A. et al. Diamond as a transducer material for the production of biosensors // Przemysl Chemiczny, vol. 92, no. 6, pp. 919–923, 2013.
2. Adley C. Past, present and future of sensors in food production // Foods, vol. 3, no. 3, pp. 491–510, Aug. 2014. doi: 10 . 3390 / foods3030491. [Online]. Available: https ://doi.org/10.3390/foods3030491.
3. Kłos-Witkowska A. Enzyme-based fluorescent biosensors and their environmental, clinical and industrial applications // Polish Journal of Environmental Studies, vol. 24, pp. 19–25, 2015. doi: 10.15244/pjoes/28352. [Online]. Available: https://doi.org/10.15244/pjoes/28352.
4. Burnworth M., Rowan S., Weder C. Fluorescent sensors for the detection of chemical warfare agents // Chemistry - A European Journal, vol. 13, no. 28, pp. 7828–7836, Sep. 2007. doi: 10.1002/chem.200700720. [Online]. Available: https://doi.org/10.1002/chem.200700720.
5. Mehrotra P. Biosensors and their applications – a review // Journal of Oral Biology and Craniofacial Research, vol. 6, no. 2, pp. 153–159, May 2016. doi: 10.1016/j.jobcr.2015. 12.002. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2015.12.002.
6. Moina C., Ybarra G. Fundamentals and applications of immunosensors // Advances in immunoassay technology, pp. 65–80, 2012.
7. Kłos-Witkowska A. The phenomenon of fluorescence in immunosensors // Acta Biochimica Polonica, vol. 63, no. 2, pp. 215–221, 2016. doi: 10.18388/abp.2015_1231. [Online]. Available: https://doi.org/10.18388/abp.2015_1231.
8. Marzeniuk V. Taking into account delay in the problem of immune protection of organism // Nonlinear Analysis: Real World Applications, vol. 2, no. 4, pp. 483–496, 2001, cited By 2. doi: 10.1016/S1468-1218(01)00005-0. [Online]. Available: https://www.scopus.com/inward/ record.uri?eid=2-s2.0-0041331752&doi=10.1016%2fS1468-1218%2801%2900005-0&partnerID=40&md5=9943d225f352151e77407b48b18ab1a9.
9. Prindle A., Samayoa P., Razinkov I., Danino T., Tsimring L.S., Hasty J. A sensing array of radically coupled genetic ‘biopixels’ // Nature, vol. 481, no. 7379, pp. 39–44, Dec. 2011. doi: 10 .1038/ nature10722. [Online]. Available: https : // doi . org/ 10 .1038/nature10722.
10. Gibson T.D. Biosensors: The stabilité problem // Analusis, vol. 27, no. 7, pp. 630–638,1999.
11. Kuang Y. Delay differential equations with applications in population dynamics. New York:Academic Press, 1993.
12. Niu H. Spreading speeds in a lattice differential equation with distributed delay // Turkish Journal of Mathematics, vol. 39, no. 2, pp. 235–250, 2015.
13. Hoffman A., Hupkes H., Van Vleck E. Entire solutions for bistable lattice differential equations with obstacles, 2017.
14. Marchuk G., Petrov R., Romanyukha A., Bocharov G. Mathematical model of antiviral immune response. i. data analysis, generalized picture construction and parameters evaluation for hepatitis b // Journal of Theoretical Biology, vol. 151, no. 1, pp. 1–40, 1991, cited By 38. doi: 10.1016/S0022-5193(05)80142-0. [Online]. Available: https:// www.scopus.com/inward/ record.uri?eid=2-s2.0-0025819779&doi=10.1016%2fS0022-5193%2805%2980142&partnerID=40& md5=f850637085913dc18f8e 52c5b3f28600.
15. Nakonechny A., Marzeniuk V. “Uncertainties in medical processes control,” LectureNotes in Economics and Mathematical Systems, vol. 581, pp. 185–192, 2006, cited By 2.doi: 10.1007/3- 540- 35262- 7_11. [Online]. Available: https://www.scopus.com/inward / record . uri? eid = 2 - s2 . 0 - 53749093113 & doi = 10 . 1007 % 2f3 - 540 - 35262 -7_11&partnerID=40&md5=03be7ef103cbbc1e94cacbb471daa03f.

RESUME

V.P. Martsenyuk, A.S. Sverstiuk

Model of the immunosensor on the basis of lattice differential equations with delay

In the work the model of immunosensor is proposed, which is based on the system of lattice differential equations with delay. The construction of the model is based on a number of biological assumptions about the interaction of colonies of antigens and antibodies, as well as the diffusion of antigens.

Namely, they are the following:

we have some constant birthrate for antigen population; antigens are neutralized by antibodies with some probability rate;

antigens are neutralized by antibodies with some probability rate;

we have some diffusion of antibodies from four neighboring pixels with diffusion rate;

we have some constant dirthrate of antibodies;

as a result of immune response, we have increase of density of antibodies with probability rate; antibody population tends to some carrying capacity with some rate;

immune response appears with some constant time delay.

The most important thing is to take into account spacially discrete character of the model. On the other hand, we use the predator-prey model for the description of immune response in each pixel. The time delay of immune response is described by the apparatus of delay differential equations. For the description of discrete spaces in the space of the colonies, localized in the corresponding pixels, the apparatus of lattice differential equations is used. Lattice differential equations arise in many applied subjects, such as chemical reaction, image processing, material science, and biology. In the models of lattice differential equations, the spatial structure has a discrete character, and lattice dynamics have recently been extensively used to model biological problems since the environment in which the species population lives may be discrete but not continuous. Such approach is appropriate for our problem.

Надійшла до редакції 26.02.2018

